

MEDICAL TRIBUNE

HAVILAP ORVOSOKRÓL ORVOSOKNAK

PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY KFT.
a Völsch-Verlag Medizinischer Verlag

www.medicalonline.hu

XIV. ÉVFOLYAM 3. SZÁM, 2016. MÁRCIUS 29



ISSN: 1589-1283

> 690 Ft

Vendégszerkesztőnk
Dr. Kempler Péter



Köszöntő

Előreláthatóan májusban ismerjük meg azokat a hazai adatokat, amelyek igazolják, hogy a diabeteses kiadott pénz csak a betegszám növekedése miatt nőtt, az egy betegre jutó költség valószínűleg csökken. Magyarországon a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében komoly előrelépés történt az elmúlt évtizedben, és remélhető, hogy ez a szövődmények alacsonyabb előfordulásában is érzékelhető lesz hamarosan.

A diabetes kezelésében sokáig a sertésinzulin, az Adebit és a Gilemal jelentette az egyedüli segítséget. Az elmúlt 10 évben ugrásszerű a fejlődés, és ebben az utóbbi fél év különösen kiemelkedő. Mindhárom inzulin-gyártó cég új készítményt fejlesztett ki. Komoly áttörést jelentenek a DPP4-gátlók és az az új kombinált készítmény, ami tartós hatású analóg inzulin és GLP1-analógot tartalmaz egy adagolatlóban.

Ugyancsak előrelépést jelent – a szakképzésben – a diabeteslicenc. Eddig több mint 500-an szerezték meg ezt a képesítést, amely háziorvosi szakvizsgára is ráépíthető. A gond az, hogy a licenc egyelőre nincs tartalommal megtöltve; ez a jövő feladata lesz.

A Medical Tribune idei márciusi lapszámát a diabetológiának szenteltük. Lapunkban olvashatnak a többi közt az SGLT2-gátlás új biztonságos terápiájáról, az okos vércukormérőkről és a bázis-bolus inzulinkezelés gyakorlati problémáiról éppen úgy, mint arról, hogy megérkeztek a biohasonló inzulinok. Szó esik lapunkban a DPP-4-gátlókról, az orális antidiabetikumok helyéről a diabetes kezelésében, miként arról is információt szerezhetnek, hogy mi a GLP1 és inzulin kombináció jelentősége.

> Cikkeink a 7-21. oldalon

Kórházszövetség: a superkórháztól az új minimumrendeletig

Szabad jelzést kapott az államtitkár

Zöld lámpát kapott az öt pont, az átalakítást célzó lépések központjában a betegbiztonság áll – jelentette be Ónodi-Szűcs Zoltán egészségügyért felelős államtitkár a miniszterelnökkel folytatott megbeszélését követően a Magyar Kórházszövetség XXVIII. Kongresszusán. Ugyan nem kancellária lesz a kancellária, amelynek feladata elsősorban a területi egységeknél 6-8 kórház betegellátási feladatainak összehangolása, de az egységek kialakítását és működését rendező törvények és rendeletek még az idén elkészülhetnek.

Ónodi a béremelésért fordított kérdésre úgy reflektált, ha hozzányúlunk az idejé költségvetéshez, illetve elkészül a jövő évi, már több lehetőség nyílt. Arra a felvetésre, hogy miért erőltetik az ágazati kollektív szerződés (ÁKSZ) megkötését, amikor annak – a Nemzetgazdasági Minisztérium állásfoglalása szerint – az egészségügyben nincs relevanciája, elsősorban azt hangsúlyozta,

az ÁKSZ egyeztetésében részt vevő szervezetek nem tudják elképzelni az egyezség aláírását anélkül, hogy ne történne béremelés. Hangsúlyozta azt is, a kollektív szerződésre azért van szükség, hogy el tudjanak térni a most

hatályos törvényektől az egészségügyi dolgozók javára, így tehát az ÁKSZ elfogadása mindenkinek az érdeke. Mindezt Benedek Attila helyettes államtitkár annyiival egészítette ki, jogtechnikailag még kérdés, hogyan

lehet megkötni az ÁKSZ-t, de ennek kimunkálása folyamatban van.

A bérekre jutó forrásokat, amelyek jelenleg külön soron érkeznek az intézményekhez, beemelik a súlypontba és a németpontonba, így lehetővé teszik a bérigazságtörvényt az ellátók számára, ami gyors beavatkozás a pénzügyi helyzet javítására – reagált a kódkarbantartást sürgető felvetésre az államtitkár. Hozzátette, dolgoznak az alulfinanszírozott HBKS-k díjának megemelésén a türeprezentáltak kárára, a Nemzetgazdasági Minisztériummal pedig sikerült megegyezni abban, hogy a Többségi Bizottságokhoz érkező kérelmeket maradéktalanul befogadják az idén; erre az ágazati tartalék keretből biztosítanak forrást.

> Folytatás az 5. oldalon



Biciklitútolásban az egészségügy (is) jól áll

Sínkö Eszter rendszerelemző az államtitkár öt pontjáról

Áprilisra megint 50 milliárd?

Tovább nőtt a kórházak adóssága

Január és február között 3,5 milliárd forinttal nőtt a fekvőbeteg-ellátást végző intézmények adóssága, ezzel összes lejárt adósságuk túllépte a 43 milliárd forintot. A növekedés dinamikája alapján április végére az adósságállomány elérheti az 50 milliárd forintot – közölte a Magyar Államkincstár friss adatai nyomán a Napi.hu. Az adósság szerkezete is romlott az előző hónaphoz képest: a 60 napon túli tartozások részaránya az adósságon belül 4,5 százalékponttal, 41,1 százalékra nőtt, a 43 milliárd forintból csaknem 18 milliárdnyi 60 napnál régebbi lejáratú.

A fekvőbeteg-ellátásban részt vevő négy egyetem közül három csökkenteni tudta tartozásait: a Szegei Tudományegyetem 1,4 milliárd forinttal 574 millió forintra, a Debreceni Egyetem

339 millióval 402 millió forintra, a Semmelweis Egyetem pedig 152 millióval 361 millióra. Mindeközben a Pécsi Tudományegyetem 640 millió forintra 1,086 milliárdra növelte tartozásállományát.

A legnagyobb adós 2,7 milliárd forinttal továbbra is a Honvédkórház, ahol január végeről február végére 385 millió forinttal duzzadt a tartozásállomány. „Második helyen” a Péterfy Sándor Utcai Kórház áll 2,1 milliárdval.



Nyomelem a megelőzésért

A diabetes és a krom



Mennyire hasonló a biohasonló?

Biohasonló inzulinok a diabetológiai gyakorlatban

NAPL.HU

> Folytatás a 11. oldalról

50 évesnél idősebb, 2-es típusú diabetesben és dokumentált cardiovascularis körképben szenvedő cukorbetegek vettek részt. A sitagliptint kapó ágon 7332 beteget, a placeboágon 7339 beteget vontak be a vizsgálatba. A két ág betegeinek fontosabb kiindulási, klinikai és laboratóriumi adatai érdemben nem különböztek.

A glykaemiás kontroll a sitagliptin- és a placeboág között értékelhetően különbözött, a HbA_{1c} -érték átlaga 0,29%-kal alacsonyabb volt a sitagliptin (vs. placebo) ágon. A sitagliptin (vs. placebo) ágon kevesebb beteg szorult kiegészítő antidiabetikumra, és számottevően kisebb arányban indítottak inzulinterápiát a követés során.

Az elsődleges összevont végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina pectoris miatti hospitalizáció) elemzése igazolta a sitagliptin (vs. placebo) cardiovascularis biztonságosságát (non-inferioritás esélyhányadosa: 0,98). A további, a cardiovascularis eseményeket analízáló végpontokban hasonló, teljes körű cardiovascularis biztonságosságot alátámasztó eseményrátát figyeltek meg. A vizsgálat során a sitagliptinnel kapcsolatban nem tapasztaltak kockázatemelkedést a szívelégtelenség miatti hospitalizáció esetében (esélyhányados 1,00). A nem cardiovascularis jellegű, biztonságossági adatok jól dokumentáltak, hogy a sitagliptin (vs. placebo) érdemben nem növelte a pancreatitis, a daganatos betegségek, a pancreasdaganat, illetve a súlyos hypoglykaemia kockázatát.

A TECOS vizsgálatban tehát a standard diabetesterápiához hozzáadott sitagliptin nem volt befolyással a cardiovascularis események alakulására 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő, felnőtt cukorbetegek körében. A sitagliptin nem befolyásolta az összességben, a cardiovascularis és nem cardiovascularis halálozás alakulását sem. Sitagliptin adása mellett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága sem nőtt. A sitagliptin adása tehát cardiovascularis szempontból maximálisan biztonságosnak bizonyult.

Az ajánlott irodalom a szerkesztőségben rendelkezésre áll.

DR. KEMPLER PÉTER

Semmelweis Egyetem,

I. Sz. Belgyógyászati Klinika

A bázis-bolus inzulinkezelés gyakorlati szempontjai

A cél a fizioiógias inzulinsekrecióhoz közeli állapot

A bázis-bolus inzulinkezelés az egyik leghatékonyabb vércukorszint-csökkentő terápia. Számos tanulmány igazolta, hogy a kiindulási HbA_{1c} -szint nem szab határt az inzulinkezelés sikerességének. Bázis-bolus kezeléssel nagy arányban érhető el a terápiás céltartomány úgy, hogy a kezelés mellékhatásprofilja kedvezőbb, mint a humán inzulinok esetében. Az inzulinkezelés során törekedni kell a bázisinzulin optimális arányának elérésére.

A DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) és a UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) igazolta, hogy a korai időszakban megkezdett intenzív vércukorkontroll mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitusban jelentős szerepet játszik a diabetesre specifikus, microvascularis szövődmények megelőzésében (1, 2). A követési eredmények arra is rávilágítottak, hogy az euglykaemia törekvő kezelése hosszú

nak későbbi stádiumában kialakulhat – a béta-sejt-működés olyan fokú elégtelensége, ami csupán inzulinkezeléssel korrigálható. Az érvényben lévő ajánlások (MDT, ADA/EASD) ennek alapján a bázis-bolus inzulinkezelés (BBT: bázis-bolus terápia) elindítását szükség esetén éppúgy javasolják a T2DM felfedezésének kezdeti fázisában, mint az antidiabetikus terápia intenzifikálásának végső lépésében, vagy különböző

előtt adagolt, prandiális bolus inzulin a perifériás szövetek glükózfelvitelének fokozása révén biztosítja a postprandiális vércukorszint effektív csökkentését. A bolus inzulin kezelés elsődleges szerepe a máj glükóztermelésének szupprimálása, az éhomi és interprandiális vércukorszint kontrollja. A BBT kétségtelen előnye, hogy hatékonyságának nem szab gátat sem az életkor, sem a diabetesstartam vagy a kiindulási

inzulin alapú kezelési rendszerek HbA_{1c} -csökkentő hatása között. A korrelációs vizsgálat során a leghatékonyabb inzulinkezelési módnak a BBT bizonyult, és ebben a kezelési rendszerben a céltértekre kezelt betegek aránya – azaz a kezelés sikere – egyáltalán nem függött a kiindulási HbA_{1c} -értéktől (8). Ha összehasonlítottuk a különböző inzulinkezelési rendszerek (bázis, előkevert, bolus vagy BBT) segítségével céltartományt elért betegek arányát, a vizsgálat a terápiás hatékonyság szempontjából a BBT elsőbbséget igazolta. BBT-vel a 7,0% alatti céltartományt a betegek 52%-ában, míg 8,0% alatti tartományt a betegek 88%-ában sikerült elérni (9).

A megfelelő glykaemiás kontroll elérése azonban sohasem öncélú, mindig a diabeteses szövődésmérséklés csökkentését szolgálja



távon a macrovascularis komplikációk kockázatát is csökkentik (3, 4). A cukorbetegség terápiájának éppen ezért központi eleme a korán megkezdett, céltartomány-orientált, személyre szabott és kellően hatékony antidiabetikus kezelési rendszer alkalmazása.

A BÁZIS-BOLUS TERÁPIA JELENTŐSÉGE

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) komplex etiopatogenetikájú betegség, amelyet a béta-sejt-funkció progresszív romlása jellemez. A T2DM hatékony kezelésében számos olyan, nem inzulin alapú kezelési mód áll rendelkezésünkre, amely monoterápiában vagy az etiológiai tényezőket figyelembe vévő, a komplex hatásokat kiaknázó kombinációkban lehetővé teszi a szénhidrátanyagcsere optimalizálását. Az esetek egy részében azonban már a T2DM felfedezésekor fennállhat – míg más részében a betegség progressziója

okok (pl. interkurrens betegség, műtét) miatt kialakuló akut anyagcsere-kisiklás esetén a terápiás algoritmus bármely szakában (5, 6).

A BBT ennek megfelelően lehet átmeneti vagy végleges eszköz az euglykaemia biztosítására. Abban az esetben, ha a megfelelő dózisban és indikációval alkalmazott, nem inzulin alapú terápia önmagában vagy bázisinzulinnal kiegészítve nem biztosítja a megfelelő glykaemiás kontrollt – magas a postprandiális érték, nagy a napszaki vércukoringadozás, emelkedett a HbA_{1c} -érték (>8,5%) – az inzulinkezelés intenzifikálása jön szóba. Fontos hangsúlyozni, hogy az inzulinkezelést T2DM-ben – kontraindikáció híján – metformin bázisterápiával kombinációban alkalmazzuk.

A BÁZIS-BOLUS TERÁPIA HATEKONYSÁGA

A BBT célja a fizioiógias inzulinsekreció minél jobban megfelelő inzulinpótlás elérése. Az étkezések

szénhidrátanyagcsere-állapot. Az inzulin alapú kezelés sikere jórészt független a kiindulási HbA_{1c} -értéktől: a nem inzulin alapú kezeléssel 0,5–2,0%-kal csökkenthető a HbA_{1c} , inzulinkezeléssel ez az érték meghaladhatja a 3,0%-ot is. Esposito és munkatársai 218, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban szereplő, 78 000 T2DM-beteg adatainak elemzésével demonstrálták, hogy míg a céltértekre kezelt betegek aránya orális antidiabetikus terápia alkalmazása mellett a kiindulási HbA_{1c} emelkedésével fokozatosan csökken, inzulinkezeléssel 9,0% felett is jelentős sikerrel érhető el (7).

Ez fokozottan érvényes az inzulin alapú BBT-re. Giugliano és munkatársai metaanalízisükben 87, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban szereplő, 39 000, különböző inzulin alapú kezelésben részesülő T2DM-beteg adatait dolgozták fel. A regressziós vizsgálat lineáris összefüggést igazolt a kiindulási HbA_{1c} -érték és a különböző,

BIZTONSÁGSSÁG

A megfelelő glykaemiás kontroll elérése azonban sohasem öncélú, mindig a diabeteses szövődésmérséklés csökkentését szolgálja. Ennek során fontos szempont a gyógyszerbiztonsági szempontok maximális érvényesítése, a hypoglykaemia elkerülése, a testsúlynövekedés kockázatának mérséklése és a cardiovascularis biztonság szem előtt tartása. Tudjuk, hogy élettani körülmények között a portális rendszerben szecernált inzulin koncentrációja négyszeresen meghaladja a perifériás keringésben lévő inzulin szintjét. Inzulinkezelés során a subcutan bejuttatott inzulinlinalapú inzulin éppen az ellenkezője tapasztalható: a gradiens megfordul és a periférián magasabb, a portális rendszerben pedig alacsonyabb inzulin koncentrációt érünk el. A májban emiatt elégtelen az inzulinhatás, ami fokozott glükózprodukciónhoz

> Folytatás a 13. oldalon

> Folytatás a 12. oldalról

és hyperglykaemiához vezethet, míg ezzel egy időben a periférián magasabb az inzulinsztin a kívántnál, ami a vázizomzat megnövekedett glükózfelvételét és hyperglykaemia kialakulását okozhatja. Az analóg inzulinokat e nem kívánatos hatások kiküszöbölésére fejlesztették ki. A prandiálisan alkalmazott analóg inzulinok (a törzskönyvezés sorrendjében: humalog, aspart és glulizin) esetében a fő cél az ultragyors hatáskezdés és a minél rövidebb, azaz a fiziológiásat minél jobban megközelítő hatástartam biztosítása. Az analóg bázisinzulinok (glargin, detemir, degludek és a 300 E/ml-es glargin) szintetizálásakor pedig a minél hosszabb hatástartamra, minél laposabb kinetika görbére, a jobb reprodukálhatóságra és az alacsony intraindividuális variabilitásra törekedtek. A legújabb bázisinzulinok már megfelelnek ennek a követelménynek. Az *in vivo* szolubilis multihexamer formát felvevő degludek féleletideje 25,4 óra, hatástartama >42 óra. A 300 E/ml-es koncentrációban alkalmazott glargin a subcutis pH-értékén a hagyományos 100 E/ml-es glarginhoz képest harmadakkora térfogatú és feleakkora felületi mikroprecipitátumot képez, ami elhúzódozó inzulinfelszabadulást és hosszú hatást (féleletidő: 19 óra, hatástartam 36 óra) okoz. A precipitátumból felszabaduló inzulin hatásmechanizmusa, metabolizmusa és biztonsági profilja ugyanakkor már megegyezik a hagyományos glarginéval, míg farmakokinetikája és farmakodinámiai tulajdonságai szignifikánsan kedvezőbbek. Meg kell jegyezni, hogy a farmakokinetikai/dinamika paraméterek és a biohasznosulásbeli különbségek miatt a 300 E/ml-es glargin (Toujeo) nem bioegyenértékű a 100 E/ml-es készítménnyel (Lantus), így a két inzulin természetesen nem is helyettesíthető. Az újonnan kifejlesztett analóg bázisinzulinok steady state szérumszintjének eléréséhez 3-4 napra van szükség, így a dózis titrlására is 3-4 naponta kerülhet sor.

Napiainkban az ajánlások is a hosszú hatású inzulinokat preferálják az NPH-val szemben, mert nincs kifejezett csúcs hatásuk, hatástartamuk elnyújtott és kisebb testsúlynövekedést okoznak. Emellett adott beteg esetében kisebb a napi és a napok közti variabilitásuk, ezért kisebb a tüneteket okozó, valamint az éjszakai hypoglykaemiák aránya. Az ORIGIN vizsgálat a glargin esetében a cardiovascularis biztonságosságot is meggyőzően igazolta (10).

A prandialis inzulinok közül ugyancsak az analóg inzulinokat érdemes előnyben részesíteni, elsősorban a kisebb hypoglykaemiakockázat és a jobb postprandialis vércukorkontroll miatt. Fontos szem előtt tartani, hogy optimális analóg

BBT alkalmazása esetén az inzulin napi összdózisának 50–60%-a bázisinzulin, szemben a humán BBT során adagolt 25–30% os NPH-aránnyal. Az ideális inzulin dózis eléréséhez célszerű olyan egyszerű algoritmust használni, amellyel bevonhatjuk a beteget a titrálásba és valóban intenzifikáltá, hatékonyabbá és biztonságosabbá tehetjük a terápiát.

DR. LENGYEL CSABA

Szegedi Tudományegyetem

I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

IRODAL OM

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
3. Holman RR, Sirtanoy KP, Bethel MA, Matthews DR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89

4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Gerzoff SM, et al Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, et al Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429–42.
6. A diabetes mellitus korsímizése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetesz Társaság szakmai irányelve, 2014. A 2-es típusú cukorbetegség kezelése. *Diabetologia Hungarica* 2014;22. (Suppl 1) 32–44.

7. Esposito K, et al. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 228–33.
8. Gugliandolo D, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, et al. Relationship of baseline HbA1c, HbA1c change and HbA1c target of < 7% with insulin analogues in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 602–12.
9. Gugliandolo D, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, et al. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 275–81.
10. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.

[illegible]